

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年3月11日 (11.03.2004)

PCT

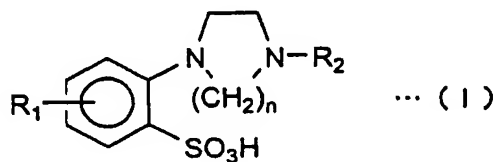
(10) 国際公開番号
WO 2004/019946 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/495, 31/551, A61P 9/04, 9/06, A61K 9/10, A61P 9/12 // 43/00, C07D 243/08, 241/04, 295/08
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011010
- (22) 国際出願日: 2003年8月29日 (29.08.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2002-255746 2002年8月30日 (30.08.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 尚哉
- (74) 代理人: 高柳 昌生 (TAKAYANAGI, Masau); 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェルファーマ株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

/続葉有/

(54) Title: INHIBITORS FOR EXCESSIVE ACCUMULATION OF SODIUM ION IN CELLS

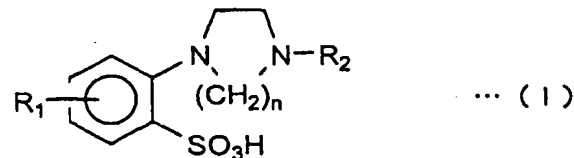
(54) 発明の名称: 細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制薬



(57) Abstract: An inhibitor for the excessive accumulation of sodium ion in cells and a remedy and/or a preventive for heart disorders accompanying a heart surgery comprising, as the active ingredient, an aminobenzenesulfonic acid derivative represented by the following general formula (I), its salt or a hydrate or a solvent thereof: (I)

(57) 要約:

下記一般式 (I)



で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含む細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤、並びに、心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。



(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制薬

技術分野

本発明は、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤、並びに、心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤に関する。

背景技術

心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患では一定時間の冠動脈血流遮断と再開通療法に伴う冠動脈血流の再開が起こる。この際、ナトリウムチャンネル、ナトリウム・プロトン交換系、ナトリウム・カルシウム交換系などの経路を介して心筋細胞内に大量のナトリウムイオンが流入して細胞内ナトリウムイオン過蓄積（以下、細胞内ナトリウムオーバーロードということがある。）の状態に陥る。細胞内ナトリウムオーバーロードは引き続いて細胞内カルシウムイオン過蓄積（以下、細胞内カルシウムオーバーロードということがある。）、ミトコンドリア機能低下、細胞膜脱分極などを引き起こし、その結果心筋収縮機能低下や不整脈などの重篤な心筋障害を引き起こすことが知られている（Cardiovascular Research 2002;55:141-149）。また、心臓外科手術を行う場合にも、心臓への血流を一時的に遮断して行うことが一般的なので、上記と同様に虚血・再灌流障害が発生することが知られている。

従って、虚血・再灌流に伴う細胞内ナトリウムオーバーロードの抑制は虚血・再灌流時の心筋障害や心臓外科手術に伴う心臓障害を抑制し、心機能を良好に維持できる可能性があると予想されている。しかし、現在のところこのように臨床的にも十分効果のある虚血・再灌流性の細胞内ナトリウムオーバーロードを抑制する薬物は知られていない。

ところで、心筋又は血管平滑筋の細胞内カルシウムイオンの過蓄積を抑制す

る作用を有するアミノベンゼンスルホン酸誘導体が知られている（特開平3-7263号公報）。これらの化合物については、 β 受容体刺激剤様の作用、 β 受容体遮断剤様の作用、又はカルシウムチャンネル拮抗剤様の作用を有せずに心筋障害、心臓刺激伝導障害等を抑制又は軽減し、虚血性心疾患（例えば心筋梗塞、狭心症等）、心不全、高血圧あるいは不整脈等に対して有用な予防又は治療剤となりうることが開示されている（特開平3-7263号公報及び特開平4-139127号公報）。また、特開平10-298077号公報には、同化合物が心筋症病態下における心機能低下を顕著に改善する作用を有するとともに、突発性の心筋症において長期的に生存率を改善し、延命させる効果を有することが、さらに、国際公開公報WO99/40919号には、同化合物が心筋筋小胞体におけるカルシウムイオン取り込み促進作用を有し、心拡張障害の治療又は予防に有用であることが開示されている。

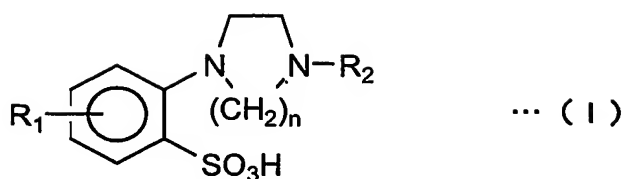
しかしながら、これらの刊行物には、同化合物が、細胞内ナトリウムイオン過蓄積を抑制するかについては全く記載されていない。すなわち、同化合物が、虚血・再灌流に伴う細胞内カルシウムイオン過蓄積を抑制することは既に知られているが、細胞内ナトリウムイオン過蓄積を抑制するか否かについてはこれまでのところ知られていないのが現状であった。

発明の開示

本発明は、細胞内ナトリウムイオン過蓄積を抑制する医薬、並びに、心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤を提供することを目的としている。

本発明者らは上記の目的を達成すべく鋭意努力した結果、特定のアミノベンゼンスルホン酸誘導体、その塩、それらの水和物又は溶媒和物が、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制作用を有することを見出し本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の要旨は、下記一般式（I）



(式中、 R_1 は水素原子、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ のアルキル基、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ のシクロアルキル基、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、又は $\text{C}_6 - \text{C}_{12}$ のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ のアルキル基、又はシアノ基、ニトロ基、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ のアルコキシ基、ハロゲン原子、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる1又は2以上の置換基を有していてもよい $\text{C}_7 - \text{C}_{12}$ のアラルキル基を表し； n は1から4の整数を表す)

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含む細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤に存する。

本発明の好ましい態様として、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤が、虚血・再灌流障害の治療及び／又は予防のための細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤であること；並びに虚血・再灌流障害により誘発した心筋細胞内ナトリウム含量の増加の抑制剤であることを特徴とする前記細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤であることが挙げられる。

また本発明の別の側面によれば、上述の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤を有効成分として含む細胞内ナトリウムイオン過蓄積に起因する疾患（但し虚血性心疾患、心不全、高血圧及び不整脈を除く）；細胞内ナトリウムイオン過蓄積に引き続いておこる細胞内カルシウムイオン過蓄積に起因する循環器系疾患の治療剤及び／又は予防剤であることが挙げられる。

さらに別の側面によれば、上述の一般式（I）で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体等を有効成分として含む心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤であることが挙げられる。

本発明においては、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤、並びに、心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤を提供する。以下の実施例に示すように、上記一般式（I）で表される化合物は、細胞内ナトリウムイオン

過蓄積抑制作用を有するので、虚血・再灌流障害の治療及び／又は予防に有効である。さらに、上記一般式（I）で表される化合物は、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制作用を有するので、細胞内ナトリウムイオン過蓄積に起因する疾患（但し、虚血性心疾患、心不全、高血圧及び不整脈を除く）の治療及び／又は予防に有効である。また、細胞内ナトリウムイオンの過蓄積は細胞内カルシウムイオンの過蓄積を引き起こすので、細胞内ナトリウムイオン過蓄積に引き続いておこる細胞内カルシウムイオン過蓄積に起因する循環器系疾患、より具体的には、例えば虚血性心疾患、心不全、高血圧や不整脈等の治療及び／又は予防にも有効である。虚血性心疾患の具体例としては例えば、心筋梗塞や狭心症を挙げることができる。

本発明の薬剤の有効成分としては、上記一般式（I）で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくはそれらの溶媒和物が挙げられる。上記一般式（I）中、 R_1 で定義される $C_1 - C_6$ のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。 $C_3 - C_7$ のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。 $C_1 - C_4$ のハロゲン化アルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。 $C_6 - C_{12}$ のアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

R_1 の好ましい例として、水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 $C_5 - C_6$ のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子又はフェニル基が挙げられ、さらに好ましい例として、 R_1 が $C_1 - C_3$ のアルキル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子又はフェニル基が挙げられ、

特にメチル基又はプロピル基であることが好ましい。また、 R_1 の置換位置としては5位であることが好ましい。

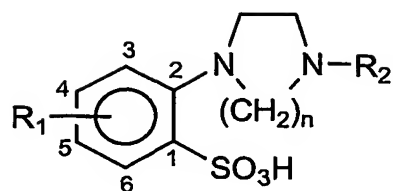
R_2 で定義される C_1-C_6 のアルキル基としては、例えば、上記 R_1 で定義したようなアルキル基が挙げられる。 C_7-C_{12} のアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。このアラルキル基は、シアノ基；ニトロ基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の C_1-C_6 のアルコキシ基；上記 R_1 で定義したようなハロゲン原子；上記 R_1 で定義したようなアルキル基及びアミノ基からなる群から選ばれる1又は2個以上の置換基を有していてもよい。

R_2 の好ましい例としては、水素原子、 C_1-C_3 のアルキル基、並びに、 C_1-C_3 のアルキル基、 C_1-C_3 のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる1又は2以上の置換基を有していても良い C_7-C_{12} のアラルキル基が、さらに好ましい例としては、 R_2 が水素原子又は1もしくは2以上の C_1-C_3 のアルコキシ基で置換されていても良い C_7-C_{12} のアラルキル基が挙げられ、特に、水素原子であることが好ましい。

また、上記一般式(I)中、 n としては2であることが好ましい。

なお、本発明における好適な具体例としては、下記表1及び表2に示す化合物を挙げることができる。

表 1



化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
1	—	H	2	H
2	3	—CH ₃	2	H
3	3	—CH ₂ CH ₃	2	H
4	3	—CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	H
5	3	—CH(CH ₃) ₂	2	H
6	3	—(CH ₂) ₃ CH ₃	2	H
7	4	—CH ₃	2	H
8	4	—CH ₂ CH ₃	2	H
9	4	—(CH ₂) ₂ CH ₃	2	H
10	4	—CH(CH ₃) ₂	2	H
11	4	—(CH ₂) ₃ CH ₃	2	H
12	5	—CH ₃	2	H
13	5	—CH ₂ CH ₃	2	H
14	5	—(CH ₂) ₂ CH ₃	2	H
15	5	—CH(CH ₃) ₂	2	H

表 1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
16	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	H
17	5	$-(CH_2)_4CH_3$	2	H
18	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	H
19	6	$-CH_3$	2	H
20	6	$-CH_2CH_3$	2	H
21	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	H
22	-	H	2	$-CH_3$
23	3	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$
24	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
25	3	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_3$
26	3	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_3$
27	4	$-CH_3$	2	$-CH_3$
28	4	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$
29	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
30	5	$-CH_3$	2	$-CH_3$
31	5	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$

表1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
32	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
33	5	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_3$
34	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_3$
35	5	$-(CH_2)_4CH_3$	2	$-CH_3$
36	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	$-CH_3$
37	6	$-CH_3$	2	$-CH_3$
38	6	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$
39	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
40	6	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_3$
41	6	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_3$
42	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
43	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
44	5	$-CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
45	5	$-CH_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
46	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
47	5	$-CH(CH_3)_2$	2	$-(CH_2)_2CH_3$

表1 つづき












化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
48	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
49	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
50	-	H	2	$-(CH_2)_2CH_3$
51	-	H	2	$-CH_2-$ 
52	3	$-CH_3$	2	$-(CH_2)_2-$ 
53	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$ 
54	4	$-CH_3$	2	$-(CH_2)_3-$ 
55	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$ 
56	5	$-CH_3$	2	$-CH_2-$ 
57	5	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_2-$ 
58	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$ 
59	5	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_2-$ 
60	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_2-$ 
61	5	$-(CH_2)_4CH_3$	2	$-(CH_2)_3-$ 

表 1 つづき



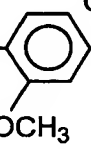

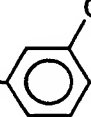
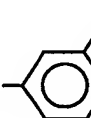
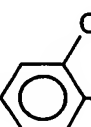
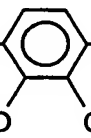
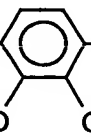

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
62	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
63	5	$—CH(CH_3)_2$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
64	5	$—CH(CH_3)_2$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
65	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—(CH_2)_4—$  $-OCH_3$
66	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
67	5	$—CH(CH_3)_2$	2	$—(CH_2)_2—$  $-OCH_3$
68	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
69	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
70	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$  $-OCH_3$
71	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$  $-CH_3$

表 1 つづき

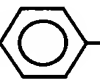
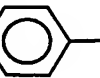
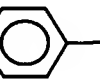
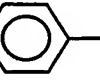
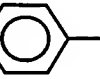
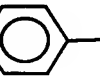
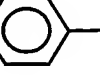
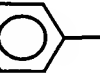
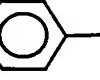
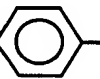
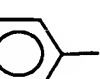
化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
72	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2-$  $-CH_3$
73	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-CH_3$
74	6	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_2-$  $-CH_3$
75	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-Cl$
76	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-Cl$
77	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-Cl$
78	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-Cl$
79	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-OCH_3$
80	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-OCH_3$
81	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2-$  $-OCH_3$
82	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-OCH_3$
83	-	H	3	H
84	5	$-CH_3$	3	H

表 1 つづき

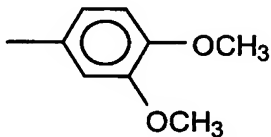
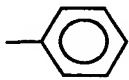
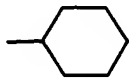
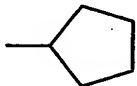
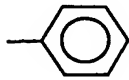
化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
85	5	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	3	H
86	5	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	3	H
87	5	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	3	H
88	5	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	3	H
89	5	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	3	$-\text{CH}_3$
90	5	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	3	
91	5		2	H
92	5	$-\text{F}$	2	H
93	5	$-\text{Cl}$	2	H
94	5	$-\text{Br}$	2	H
95	5	$-\text{CF}_3$	2	H
96	5		2	H
97	5		2	H
98	5		2	$-\text{CH}_3$
99	5	$-\text{Cl}$	2	$-\text{CH}_3$

表 1 つづき

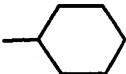
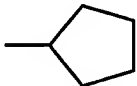
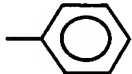




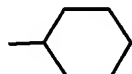

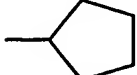

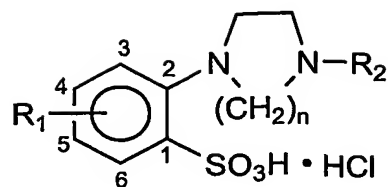
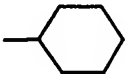
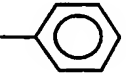
化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
100	5	—Br	2	—CH ₃
101	5	—CF ₃	2	—CH ₃
102	5		2	—CH ₃
103	5		2	—CH ₃
104	5		2	—CH ₂ — 
105	5	—Cl	2	—CH ₂ — 
106	5	—Br	2	—CH ₂ — 
107	5	—CF ₃	2	—CH ₂ — 
108	5		2	—CH ₂ — 
109	5		2	—CH ₂ — 

表 2



化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
110	5	—CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	H
111	5	—CH(CH ₃) ₂	2	H
112	5		2	H
113	5		2	H
114	5	—Cl	2	H
115	5	—Br	2	H
116	5	—CF ₃	2	H

上記表 1 及び表 2 中、R₁ の置換位置が 5 位である化合物が好ましく、さらに好適な化合物としては以下の化合物が挙げられる。

- 5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-トリフルオロメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-フェニル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-クロロ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-ブromo-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-iso-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-シクロヘキシル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-n-プロピル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；
- 5-n-プロピル-2-[4-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-1

ーピペラジニル] ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)-1-ピペラジニル] ベンゼンスルホン酸

なお、上記の化合物のうち、特に好ましい例としては、5-メチル-2-(1-ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸及び5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸が挙げられる。

また上記で挙げた化合物の薬学的に許容されうる塩類も本発明の範囲に包含される。上記化合物の塩類としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等のアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリエチルアミン塩等の低級アルキルアミン塩、2-ヒドロキシエチルアミン塩、ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミン塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩、N-メチル-D-グルカミン塩等のヒドロキシ低級アルキルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等のシクロアルキルアミン塩、N,N-ジベンジルエチレンジアミン塩等のベンジルアミン塩、ジベンジルアミン塩等のアミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；又は、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

なお、塩や遊離形態の化合物の他、これらの任意の水和物あるいは溶媒和物を本発明の医薬の有効成分として用いても良い。上記化合物の溶媒和物を形成しうる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレン等が挙げられる。

本発明の医薬の有効成分としては、5-メチル-2-(1-ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 一水和物が最も好ましいものとして挙げられる。

上記一般式(I)で示されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体は公知の化合物であり、例えば特開平3-7263号及び特開平9-221479号各号公報、欧州特許出願公開公報390654号及び779283号、並びに、米国特許公報5053409号及び5990113号等に記載の方法により、容易に合成することができ、当業者が容易

に入手することができる化合物である。

本発明の治療及び／又は予防剤は、常法によりヒトに経口又は非経口で適用される。経口投与のための剤形としては、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又は液剤等が挙げられる。また、非経口投与のための剤形としては、注射剤、坐剤、経皮剤等が挙げられる。

本発明の有効成分は、上記剤形中において、固体、もしくは液体の医薬用担体又は賦形剤、安定剤、潤滑剤、甘味剤、保存剤、懸濁化剤等の通常用いられる医薬用添加剤とともに含まれており、治療上又は予防上の有効成分の担体成分に対する含有割合は1重量%～90重量%の範囲が好ましい。

用いられる固体成分の例としては、乳糖、白陶土、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウム等が挙げられる。液状担体の例としては、シロップ、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

有効成分として用いる物質の投与量は、治療や予防の目的、治療又は予防すべき疾患の種類、患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜各有効成分毎に決定すればよいが、上記一般式（I）で表される化合物を代表例とすると、通常の場合、成人一日あたり経口投与により0.01mg～1000mg程度を投与することができる。このような投与量を1日あたり1～数回に分けて投与するのが望ましい。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明についてさらに詳細に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り以下の実施例に限定されるものではない。

なお、以下の実施例で示した本発明化合物は、5-メチルー2-（1-ピペ

ラジニル) ベンゼンスルホン酸 一水和物 (以下、「MCC-135」と称することもある。) であり、特開平9-221479号公報の例1に記載の方法に従って製造したものを使用した。

実施例1

(実験方法)

ラットの心臓を摘出し、ランゲンドルフ法に従ってKrebs Buffer (in mM; NaCl 119, KCl 4.6, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.2, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1.3, NaHCO_3 25, KH_2PO_4 1.2, glucose 11; pH 7.4, 37°C) で灌流した。心尖に糸を縫いつけ、その端を張力トランスデューサーに接続して収縮張力を測定した。標本を安定化させた後、灌流圧を低下させることにより心筋虚血を誘発した (45分間)。再灌流30分後に心臓を硝酸中で融解し、原紙吸光分析により心室の総ナトリウム含量を測定した。実験の間中収縮張力を測定し、実験開始時の収縮張力に対する、再灌流30分後の時点での収縮張力の回復率を心臓収縮性の指標として用いた。

(結果)

結果を下記表3に示す。表中、**は、対照に対するDunnettの多重比較検定によるPが0.01未満、***は対照に対するDunnettの多重比較検定によるPが0.001未満を示し、##は、正常に対するt検定によるPが0.01未満、###は正常に対するt検定によるPが0.001未満を示す。

虚血・再灌流心 (対照) では正常心と比較して心室総ナトリウム含量の増加 (ナトリウムオーバーロード) と収縮張力回復率の低下が観察された。再灌流液中にMCC-135を添加すると、虚血再灌流により引き起こされた心室ナトリウム含量増加は抑制され、収縮張力回復率低下は改善された。Amiloride (ナトリウム・プロトン交換系阻害薬) (Sigma 社 (St. Louis, MO, USA) より購入) は高用量で収縮張力回復率低下を改善したものの、心室ナトリウム含量増加に対しては影響を及ぼさなかった。

表 3 MCC-135 の心室カルシウム含量及び収縮張力回復率に及ぼす影響

群	N	ナトリウム含量 ($\mu\text{mol/g}$)	収縮張力回復率 (%)
正常	9	59.4 ± 4.6	89.6 ± 2.0
対照	10	$79.6 \pm 5.1##$	$25.0 \pm 3.4###$
MCC-135 10^{-9}M	8	68.4 ± 6.2	40.0 ± 4.9
MCC-135 10^{-8}M	8	68.7 ± 3.7	49.1 ± 2.9
MCC-135 10^{-7}M	8	62.2 ± 0.6	$68.4 \pm 3.2**$
MCC-135 10^{-6}M	8	$59.9 \pm 2.3 *$	$79.4 \pm 4.7 ***$
Amiloride 10^{-5}M	8	77.9 ± 3.9	33.3 ± 7.2
Amiloride 10^{-4}M	8	71.8 ± 3.3	45.4 ± 3.8
Amiloride 10^{-3}M	8	64.8 ± 3.7	$59.0 \pm 4.7*$

$p < 0.01$, ## $p < 0.001$ vs. 正常* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. 対照

上記の結果より、本発明化合物は虚血・再灌流により誘発した心筋細胞内ナトリウムイオン含量増加の抑制に有効であることが示された。

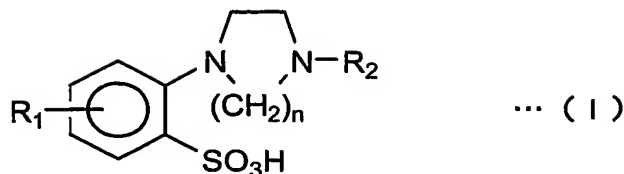
産業上の利用可能性

本発明によれば、細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤が提供可能であり、本発明の薬剤は、臨床で起こる虚血・再灌流によって引き起こされる障害の治療及び／又は予防や心臓外科手術に伴う心臓障害の治療及び／又は予防に有効である。さらに、細胞内ナトリウムイオンの過蓄積は細胞内カルシウムイオンの過蓄積を引き起こすので、細胞内カルシウムイオンの過蓄積に起因する循環器系疾患、例えば虚血性心疾患、心不全、高血圧や不整脈等の治療及び／又は予防に有効である。

本出願が主張する優先権の基礎となる日本特許出願である特願２００２－２５５７４６の明細書に記載の内容は全て、本明細書の開示の一部として本明細書中に引用により取り込むものとする。

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 $C_3 - C_7$ のシクロアルキル基、 $C_1 - C_4$ のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、又は $C_6 - C_{12}$ のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、又はシアノ基、ニトロ基、 $C_1 - C_6$ のアルコキシ基、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 又は 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す)

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含む細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

2. 虚血・再灌流障害の治療及び／又は予防のための第 1 項記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。
3. 虚血・再灌流障害により誘発した心筋細胞内ナトリウム含量の増加を抑制することを特徴とする第 1 項又は第 2 項に記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。
4. R_1 の置換位置が 5 位である第 1 項から第 3 項のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。
5. n が 2 である第 1 項から第 4 項のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。
6. R_2 が水素原子、 $C_1 - C_3$ のアルキル基、又は、 $C_1 - C_3$ のアルキル基、 $C_1 - C_3$ のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる 1 又は 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基である第 1 項から第 5

項のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

7. R_2 が水素原子又は1もしくは2以上の $C_1 - C_3$ のアルコキシ基で置換されていても良い $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基である第1項から第6項のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。
8. R_2 が水素原子である第1項から第7項のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。
9. R_1 が水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 $C_5 - C_6$ のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、又はフェニル基である第1項から第8項のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。
10. R_1 が $C_1 - C_3$ のアルキル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子又はフェニル基である第1項から第9項のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。
11. R_1 がメチル基又はプロピル基である第1項から第10項のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。
12. 有効成分が、下記化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物から選ばれる第1項から第3項のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-トリフルオロメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-フェニル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-クロロ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-ブロモ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-iso-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-シクロヘキシル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-[4-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸;

5-n-プロピル-2-[4-(3, 4-ジメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸

13. 有効成分が、下記化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物から選ばれる第12項記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸;

5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸

14. 有効成分が、5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸一水和物である第1項から第13項のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤。

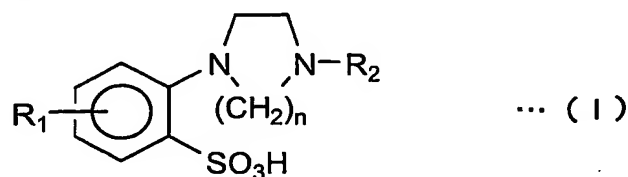
15. 第1項から第14項のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤を有効成分として含む細胞内ナトリウムイオン過蓄積に起因する疾患（但し、虚血性心疾患、心不全、高血圧及び不整脈を除く）の治療剤及び／又は予防剤。

16. 第1項から第14項のいずれかに記載の細胞内ナトリウムイオン過蓄積抑制剤を有効成分として含む細胞内ナトリウムイオン過蓄積に引き続いておこる細胞内カルシウムイオン過蓄積に起因する循環器系疾患の治療剤及び／又は予防剤。

17. 細胞内ナトリウムイオン過蓄積に引き続いておこる細胞内カルシウムイオン過蓄積に起因する循環器系疾患が虚血性心疾患、心不全、高血圧及び／又は不整脈である第16項記載の治療剤及び／又は予防剤。

18. 虚血性心疾患が心筋梗塞又は狭心症である第17項記載の治療剤及び／又は治療剤。

19. 下記一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 $C_3 - C_7$ のシクロアルキル基、 $C_1 - C_4$ のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、又は $C_6 - C_{12}$ のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、又はシアノ基、ニトロ基、 $C_1 - C_6$ のアルコキシ基、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 又は 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す)

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分として含む心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

20. R_1 の置換位置が 5 位である第 19 項に記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。
21. n が 2 である第 19 項又は第 20 項に記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。
22. R_2 が水素原子、 $C_1 - C_3$ のアルキル基、又は、 $C_1 - C_3$ のアルキル基、 $C_1 - C_3$ のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる 1 又は 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基である第 19 項から第 21 項のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。
23. R_2 が水素原子又は 1 もしくは 2 以上の $C_1 - C_3$ のアルコキシ基で置換されていてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基である第 19 項から第 22 項のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。
24. R_2 が水素原子である第 19 項から第 23 項のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。
25. R_1 が水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 $C_5 - C_6$ のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、又はフェニル基である第 19 項から第 24 項のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び

／又は予防剤。

26. R_1 が $C_1 - C_3$ のアルキル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子又はフェニル基である第 19 項から第 25 項のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。
27. R_1 がメチル基又はプロピル基である第 19 項から第 26 項のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。
28. 有効成分が、下記化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物から選ばれる第 19 項記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-トリフルオロメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-フェニル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-クロロ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-ブromo-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-iso-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-シクロヘキシル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-[4-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-[4-(3, 4-ジメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸

29. 有効成分が、下記化合物もしくはその塩、又はそれらの水和物もしくは溶媒和物から選ばれる第 28 項に記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸

30. 有効成分が、5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸一水和物である第19項から第29項のいずれかに記載の心臓外科手術に伴う心臓障害の治療剤及び／又は予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/495, 31/551, A61P9/04, 9/06, 9/10, 9/12, 43/00//
C07D243/08, 241/04, 295/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/495, 31/551, C07D243/08, 241/04, 295/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 390654 A1 (MITSUBISHI KASEI CORP.), 30 October, 1990 (30.10.90), Full text & JP 03-007263 A & US 5053409 A & CA 2013037 A	1-14, 16-30
X	JP 04-139127 A (MITSUBISHI KASEI CORP.), 13 May, 1992 (13.05.92), Full text (Family: none)	1-14, 16-30
X	EP 779283 A1 (MITSUBISHI CHEMICAL CORP.), 18 June, 1997 (18.06.97), Full text & JP 09-221479 A & US 5990113 A & CA 2192731 A & CN 1202488 A	1-14, 16-30

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not

considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 December, 2003 (02.12.03)

Date of mailing of the international search report
16 December, 2003 (16.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11010

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1062948 A1 (MITSUBISHI CHEMICAL CORP.), 27 December, 2000 (27.12.00), Full text & WO 99/40919 A1 & CA 2320627 A & US 2002/028822 A	1-14, 16-30
P, X	WO 03/009897 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP.), 06 February, 2003 (06.02.03), Full text (Family: none)	1-14, 16-30
P, X	WO 03/011296 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP.), 13 February, 2003 (13.02.03), Full text (Family: none)	1-14, 16-30
P, X	WO 02/072097 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORP.), 19 September, 2002 (19.09.02), Full text (Family: none)	1-14, 16-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11010

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 15
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet.)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11010

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

Although claim 15 pertains to a remedy and/or a preventive for diseases caused by the excessive accumulation of sodium ion in cells (excluding ischemic heart disease, heart failure, hypertension and arrhythmia), ischemic heart disease, heart failure, hypertension and arrhythmia are exclusively cited as "diseases caused by the excessive accumulation of sodium ion in cells" in the description of the present case. From the viewpoint of the common technical knowledge in the field, it appears that no other disease corresponding to the "disease caused by the excessive accumulation of sodium ion in cells" is self-evident for a person skilled in the art. That is to say, the diseases to be treated are unknown.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/495, 31/551, A61P9/04, 9/06, 9/10, 9/12,
43/00 // C07D243/08, 241/04, 295/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/495, 31/551, C07D243/08, 241/04, 295/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 390654 A1 (MITSUBISHI KASEI CORPORATION) 1990.10.30 全文参照 &JP 03-007263 A &US 5053409 A &CA 2013037 A	1-14, 16-30
X	JP 04-139127 A (三菱化成株式会社) 1992.05.13 全文参照 (ファミリーなし)	1-14, 16-30

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.12.03

国際調査報告の発送日

16.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子

4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 779283 A1 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION) 1997.06.18 全文参照 &JP 09-221479 A &US 5990113 A &CA 2192731 A &CN 1202488 A	1-14, 16-30
X	EP 1062948 A1 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION) 2000.12.27 全文参照 &WO 99/40919 A1 &CA 2320627 A &US 2002/028822 A	1-14, 16-30
PX	WO 03/009897 A1 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) 2003.02.06 全文参照 (ファミリーなし)	1-14, 16-30
PX	WO 03/011296 A1 (三菱ウェルファーマ株式会社) 2003.02.13 全文参照 (ファミリーなし)	1-14, 16-30
PX	WO 02/072097 A1 (三菱ウェルファーマ株式会社) 2002.09.19 全文参照 (ファミリーなし)	1-14, 16-30

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 15 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

特別ページ参照。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<第 I 欄 2. の続き>

請求の範囲 15 は、細胞内ナトリウムイオン過蓄積に起因する疾患（但し、虚血性心疾患、心不全、高血圧及び不整脈を除く）の治療剤及び／又は予防剤に関するものであるが、本願明細書において、「細胞内ナトリウムイオン過蓄積に起因する疾患」として記載されるのは、虚血性心疾患、心不全、高血圧及び不整脈のみであり、かつ、当該分野の技術常識からみて、それら以外に「細胞内ナトリウムイオン過蓄積に起因する疾患」に該当する疾患が当業者にとって自明であるとも認められないため、対象となる疾患が不明である。